RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DEL PRODOTTO MEDICINALE

Pcolina 1 GBq/mL soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un mL di soluzione iniettabile contiene 1 GBq di fluorometil-(^{18}F)-dimetil-2-idrossietil-ammonio cloruro (fluorocolina (^{18}F) cloruro) alla data e ora di calibrazione.

L'attività totale del flaconcino, al momento della produzione, è compresa tra 0,5 GBq e 15,0 GBq.

Il radionuclide fluoro-18 ha una emivita di 109,8 minuti ed emette una radiazione positronica con un'energia massima di 0,633 MeV seguita da annichilazione fotonica di 0.511 MeV.

Eccipiente con effetti noti: ciascun mL di Pcolina 1 GBq/mL soluzione iniettabile contiene 3,5 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti si veda la sezione 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione trasparente e incolore.

4. PARTICOLARI CLINICI

4.1 Indicazioni terapeutiche

Medicinale solo per uso diagnostico.

L'uso di fluorocolina (^{18}F) cloruro è indicato nella tomografia ad emissione di positroni (PET).

Pcolina è utilizzato per la diagnostica per immagini in pazienti sottoposti a diagnosi oncologica per la descrizione della funzione o della patologia dove l'obiettivo diagnostico è il maggior afflusso di colina in organi o tessuti specifici.

Le seguenti indicazioni per la PET con fluorocolina (^{18}F) cloruro sono state sufficientemente documentate:

<u>Tumore alla prostata</u>

Rilevazione di metastasi ossee del tumore alla prostata in pazienti ad alto rischio.

<u>Carcinoma epatocellulare</u>

- Localizzazione di lesioni da accertato carcinoma epatocellulare ben differenziato.

- In aggiunta alla PET con FDG, caratterizzazione di noduli al fegato e/o stadiazione di accertato o molto probabile carcinoma epatocellulare, quando la PET con FDG non è conclusiva o quando è programmato un intervento chirurgico o un trapianto.

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Posologia

Adulti e anziani

L'attività raccomandata per un adulto del peso di 70 kg è da 200 a 500 MBq somministrata mediante iniezione endovenosa diretta. L'attività deve essere adattata al peso corporeo del paziente e al tipo di macchina PET o PET/CT impiegata.

Compromissione renale

Non sono stati effettuati studi estensivi di dose-range e di aggiustamento della dose con questo prodotto medicinale nelle popolazioni normali e speciali. Non è stata caratterizzata la farmacocinetica di ^{18}F in pazienti con compromissione renale.

Popolazione pediatrica

Non sono disponibili dati clinici in merito alla sicurezza e all'efficacia diagnostica del prodotto nei pazienti di età inferiore ai 18 anni. Pertanto, non è raccomandato l'impiego in oncologia pediatrica.

Modo di somministrazione

Per la preparazione del paziente, vedere paragrafo 4.4.

L'attività di fluorocolina (^{18}F) cloruro deve essere misurata con un calibratore di dose subito prima dell'iniezione.

L'iniezione di fluorocolina (^{18}F) cloruro deve essere endovenosa per evitare sia l'irradiazione dovuta ad uno stravaso locale, sia immagini artefatte. Deve essere somministrato per iniezione endovenosa diretta.

Acquisizione delle immagini

Per il tumore alla prostata: acquisizione PET dinamica sulla pelvi incluso il letto prostatico e le anche, della durata di 8 minuti, con inizio dopo 1 minuto dall'iniezione, o se non possibile, un'acquisizione statica di 2 minuti. con inizio dopo 1 minuto dall'iniezione.

Per tutte le indicazioni: acquisizione PET "statica" di tutto il corpo con inizio 10 - 20 minuti dopo l'iniezione. In caso di dubbio sulle lesioni caratterizzzate da una lenta captazione (per es. immagini statiche negative mentre i livelli sierici nel PSA serio sono aumentati), può essere effettuata una seconda acquisizione statica dopo un'ora.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad uno qualsiasi dei componenti del radiofarmaco marcato.
- Gravidanza.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Gravidanza, vedere paragrafi 4.3 e 4.6

Giustificazione individuale del rapporto beneficio/rischio

Per ciascun paziente l'esposizione alle radiazioni deve essere giustificata dal possibile beneficio. In ogni caso, l'attività somministrata deve essere la più bassa ragionevolmente possibile per ottenere le informazioni diagnostiche richieste.

Compromissione renale
È richiesta un'attenta valutazione dell'indicazione, poiché in questi pazienti è possibile che l'esposizione alle radiazioni sia maggiore.

Popolazione pediatrica
Per informazioni sull'uso nella popolazione pediatrica, vedere paragrafi 4.2. o 5.1.

Preparazione del paziente
Pcolina deve essere somministrato a pazienti a digiuno da almeno 4 ore.
Al fine di ottenere immagini della migliore qualità e di ridurre l'esposizione alle radiazioni della vescica, i pazienti devono essere stimolati a bere a sufficienza e invitati a svuotare la vescica prima e dopo l'esame PET.

Dopo la procedura
Limitare lo stretto contatto con bambini piccoli e donne in gravidanza durante le 12 ore che seguono l'iniezione.

Avvertenze specifiche
A seconda del momento in cui avviene la somministrazione, il contenuto di sodio somministrato al paziente in alcuni casi può essere maggiore di 1 mmol. Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Vedere paragrafo 6.6 per le precauzioni relative ai rischi ambientali,

Il volume massimo da somministrare a un paziente non deve superare i 10 mL.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Nei pazienti sottoposti a terapia antiandrogena, l'indicazione della PET con Pcolina deve essere particolarmente documentata dall'aumento dei livelli sierici nel PSA. Qualunque modifica della terapia deve essere seguita dalla rivalutazione dell'indicazione della PET con Pcolina prendendo in considerazione l'impatto atteso sulla gestione del paziente.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili
Se è prevista una somministrazione di radiofarmaci ad una donna potenzialmente fertile, è importante determinare se sia o meno in stato di gravidanza. Qualunque donna che abbia saltato un ciclo mestruale deve essere considerata in stato di gravidanza fino a prova contraria. In caso di dubbio sulla potenziale gravidanza (se la donna ha saltato un ciclo mestruale, se il ciclo è molto irregolare, ecc.), devono essere proposte alla paziente tecniche alternative che non impieghino radiazioni ionizzanti (se disponibili).

Gravidanza
L'uso di Pcolina è controindicato nelle donne in gravidanza a causa delle dosi di radiazioni trasmesse al feto (vedere paragrafo 4.3).
Non esistono dati disponibili relativi all'uso di questo prodotto durante la gravidanza. Non è stato effettuato alcuno studio sulla funzione riproduttiva negli animali.

Allattamento
Prima di somministrare radiofarmaci ad una madre in fase di allattamento, occorre valutare la possibilità di posticipare la somministrazione di radionuclidi fino al termine dell'allattamento e quale radiofarmaco sia più appropriato sulla base alla secrezione di attività nel latte materno. Se la somministrazione è considerata necessaria, l'allattamento deve essere sospeso per le prime 12 ore successive all'iniezione e il latte prodotto eliminato.

Durante questo periodo deve essere limitato qualsiasi stretto contatto con i neonati.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare ed usare macchine

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Fino ad oggi non sono stati riscontrati effetti indesiderati.

Dal momento che la quantità di sostanza somministrata è molto bassa, il rischio principale è causato dalle radiazioni. L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è correlata all'induzione del cancro e al potenziale sviluppo di difetti ereditari. Poichè la dose efficace è di 5,6 mSv quando si somministra l'attività massima raccomandata di 280 MBq (4 MBq/kg per un soggetto di 70 kg), si prevede una bassa probabilità di queste reazioni avverse.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione (http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

4.9 Sovradosaggio

Un sovradosaggio in senso farmacologico è improbabile con le dosi utilizzate ai fini diagnostici.
In caso di somministrazione di un sovradosaggio di radiazioni con fluorocolina (^{18}F) cloruro, la dose assorbita dal paziente deve essere ridotta, se possibile, aumentando l'eliminazione del radionuclide dall'organismo mediante diuresi forzata e frequente svuotamento della vescica. Può essere utile la stima della dose efficace applicata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri radiofarmaci diagnostici per la rilevazione di tumori, codice ATC: V09IX07

Alle concentrazioni chimiche e alle attività raccomandate per gli esami diagnostici, non risulta che fluorocolina (^{18}F) cloruro abbia attività farmacodinamica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione
Fluorocolina (^{18}F) cloruro è un analogo della colina (precursore della biosintesi dei fosfolipidi) in cui un atomo di idrogeno è sostituito con un atomo di fluoro-18. Dopo l'attraversamento della membrana cellulare mediante un meccanismo carrier-mediato, la colina viene fosforilata dall'enzima colina chinasi (CK). Nella fase successiva, la fosforilcolina viene convertita in citidinadifostatocolina [(CDP)-colina] e successivamente incorporata nella fosfatidilcolina che è un componente della membrana cellulare.

Captazione da parte degli organi
L'attività della colina chinasi è aumentata nelle cellule neoplastiche, che rappresenta un meccanismo per l'aumentato accumulo di colina radiomarcata nei tumori. È stato osservato che fluorocolina (^{18}F) cloruro segue strettamente il metabolismo della colina, anche all'interno del breve intervallo previsto

per l'acquisizione PET (<1h) e dell'emivita del radionuclide fluoro-18 (110 min), con principale metabolita radiomarcato la fluorocolina fosforilata (^{18}F).
La concentrazione di radioattività dovuta al ^{18}F aumenta rapidamente nel fegato nei primi 10 minuti per poi aumentare più lentamente in seguito. La concentrazione di radioattività dovuta al ^{18}F nei polmoni è relativamente bassa in ogni momento. La massima captazione è nei reni seguita dal fegato e dalla milza.

Eliminazione
La farmacocinetica si adatta ad un modello che ha 2 componenti esponenziali rapide più una costante. Le 2 fasi rapide, quasi complete entro 3 minuti dalla somministrazione, rappresentano più del 93% del picco di concentrazione della radioattività. Pertanto il radiofarmaco è ampiamente eliminato nei primi 5 minuti dopo la somministrazione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Una singola somministrazione endovenosa di una dose test 5 mL/kg di fluorocolina (^{18}F) cloruro non diluita, non induce alcun segno di tossicità nei ratti.
Non sono disponibili studi sul potenziale mutagenico di fluorocolina (^{18}F) cloruro.
Non sono stati effettuati studi di mutagenicità né di cancerogenesi a lungo termine.
Non sono stati condotti studi sulla funzione riproduttiva negli animali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili

Sodio cloruro

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli riportati nei paragrafi 6.6 e 12.

6.3 Periodo di validità

14 ore dalla data e ora di calibrazione (15 minuti dalla fine della produzione). Non conservare in frigorifero o congelare.

8 ore dopo il primo utilizzo senza superare la data di scadenza. Dopo il primo utilizzo, conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare o congelare.

6.4 Precauzioni speciali per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare o congelare. Conservare nella confezione originale.

Dopo il primo utilizzo, conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non refrigerare o congelare.

La conservazione dei radiofarmaci deve avvenire nel rispetto delle disposizioni nazionali in materia di materiali radioattivi.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro multidose da 15 o 25 mL, di vetro incolore di tipo I, chiuso con un tappo in gomma e sigillato con una capsula di alluminio. Come risultato del processo di produzione Pcolina potrebbe essere fornito con un setto in gomma perforato.
Un flaconcino contiene da 0,5 a 15,0 mL di soluzione, corrispondenti a 500 – 15.000 MBq alla data e ora di calibrazione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e altre manipolazioni

Avvertenze generali
I radiofarmaci devono essere ricevuti, utilizzati e somministrati solo da personale autorizzato in strutture sanitarie appositamente designate. Il ricevimento, la conservazione, l'utilizzo, il trasferimento e lo smaltimento sono soggetti alle normative e/o appropriate autorizzazioni dell'Autorità competente locale.

I radiofarmaci devono essere preparati in modo da soddisfare sia i requisiti di radiazioni radioprotezione che quelli di qualità farmaceutica. Devono essere adottate adeguate precauzioni di asepsi.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 12.

Se in qualsiasi momento durante la preparazione del prodotto l'integrità del contenitore risultasse compromessa, il prodotto non deve essere utilizzato.

Le procedure di somministrazione devono essere effettuate in modo da minimizzare il rischio di contaminazione del medicinale e l'esposizione degli operatori alle radiazioni. È obbligatorio dotarsi di un'adeguata schermatura.

La somministrazione di radiofarmaci espone altre persone a rischi derivanti dalla radiazione esterna o contaminazione per fuoriuscita di urina, vomito, ecc. Pertanto, devono essere prese le dovute precauzioni contro le radiazioni in accordo alle normative nazionali.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA COMMERCIALIZZAZIONE

IASON GmbH
Grazer strasse 18
A-8071 Hausmannstaetten
Austria
Tel : 0043-(0)316-284 300
Fax: 0043-(0)316-284 300-114
E-mail: sccc@curiumpharma.com

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA COMMERCIALIZZAZIONE

043096015 - "1 GBq/mL soluzione iniettabile" 1 flaconcino multidose da 0,5 a 13 mL
043096027 - "1 GBq/mL soluzione iniettabile" 1 flaconcino multidose da 0,5 a 15 mL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

3 Febbraio 2014 / 2 Aprile 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

02/2023

11. DOSIMETRIA

I dati elencati di seguito sono tratti dal quarto addendum alla pubblicazione ICRP 53.

Organo	**Dose assorbita per unità di attività somministrata (mGy/MBq)**				
	Adulto	**15 anni**	**10 anni**	**5 anni**	**1 anno**
Ghiandole Surrenali	0,020	0,024	0,038	0,059	0,10
Vescica urinaria	0,059	0,075	0,11	0,16	0,22
Superfici ossee	0,012	0,015	0,023	0,037	0,070
Cervello	0,0087	0,011	0,018	0,030	0,056
Mammella	0,0090	0,011	0,018	0,028	0,054
Cistifellea	0,021	0,025	0,035	0,054	0,10
Tratto gastrointestinale					
Stomaco	0,013	0,016	0,025	0,040	0,076
Intestino tenue	0,013	0,017	0,027	0,042	0,077
Colon	0,013	0,016	0,026	0,040	0,072
- Colon prossimale	0,014	0,017	0,027	0,043	0,078
- Colon distale	0,012	0,015	0,024	0,037	0,064
Cuore	0,020	0,026	0,041	0,063	0,11
Reni	0,097	0,12	0,16	0,24	0,43
Fegato	0,061	0,080	0,12	0,18	0,33
Polmoni	0,017	0,022	0,035	0,056	0,11
Muscoli	0,011	0,013	0,021	0,033	0,061
Esofago	0,011	0,014	0,021	0,033	0,062
Ovaie	0,013	0,016	0,026	0,040	0,072
Pancreas	0,017	0,022	0,034	0,052	0,093
Midollo rosso	0,013	0,016	0,024	0,036	0,066
Cute	0,0080	0,0098	0,016	0,025	0,049
Milza	0,036	0,050	0,077	0,012	0,22
Testicoli	0,0098	0,013	0,020	0,031	0,057
Timo	0,011	0,014	0,021	0,033	0,062
Tiroide	0,011	0,014	0,022	0,037	0,070
Utero	0,015	0,018	0,029	0,044	0,076
Altri organi	0,012	0,014	0,021	0,034	0,062
Dose efficace (mSv/MBq)	0,020	0,024	0,037	0,057	0,10

Per fluorocolina (^{18}F) cloruro, la dose efficace derivante dalla somministrazione di un'attività (massima raccomandata) pari a 500 MBq per un adulto è di circa 10 mSv.

Per un’attività somministrata di 500 MBq, la dose di radiazione tipica agli organi vitali, reni, fegaato e vescica sono rispettivamente 49 mGy, 31 mGy e 30 mGy.

12. ISTRUZIONI PER LA PREPARAZIONE DI RADIOFARMACI

La confezione deve essere controllata prima dell'uso e l'attività misurata mediante un calibratore di dose.

Pcolina non contiene conservanti. Flaconcino multidose.

La soluzione deve essere controllata visivamente prima dell’uso e devono essere impiegate solo le soluzioni limpide prive di particelle visibili.

Maneggiare il flaconcino multidose in condizioni asettiche.

Il flaconcino non deve essere aperto. Dopo aver disinfettato il tappo, la soluzione deve essere prelevata attraverso il tappo, con una siringa monouso dotata di idonea schermatura di protezione e di ago sterile monouso.

In caso di preparazione automatizzata della dose per il paziente, utilizzare unicamente sistemi di dispensazione automatizzata certificati e autorizzati.

Come per tutti i medicinali, se in qualsiasi fase della preparazione del prodotto l’integrità del flaconcino appare compromessa, questo non deve essere utilizzato.

La soluzione fluorocolina (^{18}F) cloruro può essere diluita con acqua per preparazioni iniettabili (1:1) o soluzione salina (una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL) (1:40).